

## ⑫ 公表特許公報 (A)

平5-505121

⑬ 公表 平成5年(1993)8月5日

⑭ Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 61 L 33/00  
C 08 J 7/04

識別記号

B 7180-4C  
U 7258-4F

庁内整理番号

審査請求 未請求  
予備審査請求 有

部門 (区分) 1 (2)

(全 15 頁)

⑮ 発明の名称 合成重合体の接眼、血液および生適合性の改良方法

⑯ 特 願 平3-505798

⑰ 出 願 平3(1991)3月5日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)9月4日

⑲ 国際出願 PCT/GB91/00338

⑳ 国際公開番号 WO91/13639

㉑ 国際公開日 平3(1991)9月19日

優先権主張 ㉒ 1990年3月5日 ㉓ イギリス (GB) ㉔ 9004881.0

⑳ 発 明 者 パワーズ, ロデリック・ジョナ イギリス国アクスブリッジ ユービー 8 3 ビーキュー・キングス  
サン・ウィリアム トンレイン・ブルネルサイエンスパーク (番地なし) ・バイオ  
コンパティブルズリミテッド

㉖ 出 願 人 バイオコンパティブルズ・リミ イギリス国アクスブリッジ ユービー 8 3 ビーキュー・キングス  
テッド トンレイン・ブルネルサイエンスパーク (番地なし)

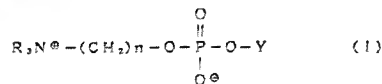
㉗ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

㉘ 指 定 国 A T (広域特許), B E (広域特許), C H (広域特許), D E (広域特許), D K (広域特許), E S (広域特許), F R  
(広域特許), G B (広域特許), G R (広域特許), I T (広域特許), J P, L U (広域特許), N L (広域特許), S  
E (広域特許), U S

最終頁に続く

## 請求の範囲

1. a) 適宜、処理しようとする表面を活性化させ、そして必要ならその上にスベイスー基を与え、そして  
b) 表面を式 (I) :



〔式中、

Y は  $-(CH_2)_pX$ 、 $-(CH_2)_a-Ar-(CH_2)_bX$ 、  
 $-(CH_2CH_2O)_cX$  または  $-CH_2-CH-CH_2$



であり、ここで

基 R は同一もしくは異なっていることができ、そしてそれぞれが直鎖もしくは分枝鎖状の  $C_{1-4}$  アルキル基であり、

n は 1-4 であり、

p は 1-30 であり、

Ar はパラもしくはメタ置換されたアリールまたはヘテロアリール基であり、

a および b は同一もしくは異なっており、そしてそれぞれが 0-5

であつて且つ a + b は 1-10 であり、

c は 1-20 であり、そして

X は重合体上の官能基と反応する基である]

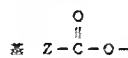
の化合物で処理する

及隣を含んでなる、合成重合体の処理方法。

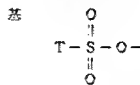
2. 式 (I) の化合物において全ての基 R が同一である、請求の範囲 1 に記載の方法。

3. 式 (I) の化合物において全ての基 R がメチルである、請求の範囲 2 に記載の方法。

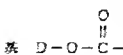
4. 式 (I) の化合物において X がエポキシド環、



〔ここで、Z は任意に 1 個以上の電子吸引基で置換されていてもよい  $C_{1-4}$  直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基であるか、または Z は任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である〕、



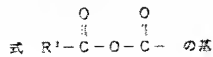
〔ここで、T は任意に炭素数が 1-4 のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよい炭素数が 1-4 の直鎖状アルキルであるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である〕、



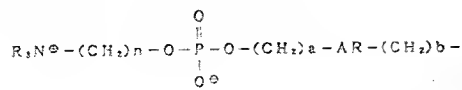
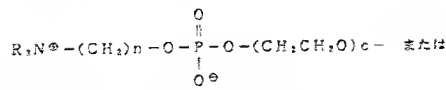
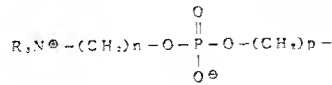
〔ここで、D は任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系または N-置換されたイミド誘導体である〕、



【ここで、Eはハロゲン原子、N-置換された窒素-含有ヘテロ芳香族環系である】、或いは



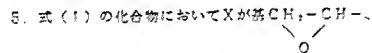
【ここで、R'は基



であり、ここで

R、n、a、b、c、およびpは前記で定義されている如くであるか、またはR'は任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよいアルキル基であるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]

である、請求の範囲1-3のいずれかに記載の方法。



基  $ZC(O)O -$  【ここで、Zはp-ニトロフェニルまたはイミダゾール

である】、基  $OC(O) -$  【ここで、DはN-スクシニミドである】、または基  $EC(O) -$  【ここで、Eはイミダゾールである】である、請求の範囲4に記載の方法。

6. 式(1)の化合物において上記の芳香族環系が未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノもしくはジアルキルアミノにより置換されている1もしくは2個の置換された芳香族環を含んでおり、そして前記のヘテロ芳香族環系が任意に1-3個の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含有している更なる5、6もしくは7員の芳香族もしくはヘテロ芳香族環と置換されていてもよくそして未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノもしくはジアルキルアミノにより置換されている5、6、もしくは7員のヘテロ芳香族環を含んでいる、前記の請求の範囲のいずれかに記載の方法。

7. 式(1)の化合物が2-[(2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド、内塩、2-[(4-(1-イミダゾールカルボニルオキシプロキシ)ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド、内塩および1,2-ビス-2-イミダゾールカルボニル-s-n-グリセロ-3-ホスホリルコリンである、請求の範囲1に記載の方法。

8. 重合体がヒドロキシルアルキルアクリレートもしくはメタクリレート、アクリルもしくはメタクリル酸、アミノアルキルアクリレートもしくはアミノアルキルメタクリレートの重合体であるか、またはポリウレタン

#### 明 細 書

##### 合成重合体の接膜、血液および生適合性の改良方法

本発明は、合成重合体の接膜、血液および生適合性(ocular haemo and biocompatibility)を改良するための合成重合体の処理、並びにこのようにして処理された表面を有する重合体物質に関するものである。

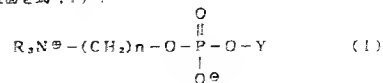
合成重合体は、例えばハード、ソフトおよび膜内レンズ、血液接触および血液濾過用途、並びに生物学的分離システムの如き種々の生物学的用途において広く使用されている。しかしながら、生物学的システム中での合成重合体の性能は重合体表面における蛋白質および細胞の吸着により損なわれることが広く認識されている。これは、分離システム中での非-特異性蛋白質沈着および粘着の結果として、例えば膜透過性の減少および重合体レンズ装置を用いる患者の不快感、血液接触物質中の内因性および外因性血液凝固経路および特異性における減少の如き種々の問題点を生じることがある。

本発明は、簡単であり且つ経済的な容易に入手可能な物質を使用する合成重合体コーティング処理に関するものである。製造されるコーティングは永久的であり、そして重合体表面において蛋白質および細胞沈着の減少をもたらす。

本発明は従って、

a) 適宜、処理しようとする表面を活性化させ、そして必要ならその上にスベイサー基を与え、そして

b) 表面を式(1)：



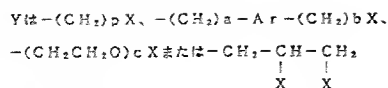
もしくは多糖類であり、そして重合体の表面が活性化またはスベイサー基の供与として式(1)の化合物で処理されている、前記の請求の範囲のいずれかに記載の方法。

9. 請求の範囲1-8のいずれかで定義されている如き式(1)の化合物の共有結合された残基でコーティングされたまたは誘導化された表面を有する重合体物質。

10. 請求の範囲1-8のいずれかで定義されている如き式(1)の化合物の共有結合された残基でコーティングされたまたは誘導化された重合体表面。

11. 請求の範囲9に記載の重合体物質または請求の範囲10に記載の表面を含んでいる成型品。

[式中、



であり、ここで

基Rは同一もしくは異なっていることができ、そしてそれぞれが直鎖もしくは分枝鎖状のC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、

nは1-4であり、

pは1-30、好適には1-22、例えば1-6、であり、

Arはパラもしくはメタ置換されたアリールまたはヘテロアリール基であり、

aおよびbは同一もしくは異なっており、そしてそれぞれが0-5であり、そしてa+bは1-10であり、

cは1-20、好適には1-8、であり、そして

Xは重合体上の官能基と反応する基である]

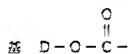
の化合物で処理する

段階を含んでなる適当な合成重合体の処理方法を提供するものである。

好適には、Rはメチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルである。好適には全てのR基は同一であり、そして最も好適には全てのR基はメチルである。

Yが式-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Xの基である時には、好適にはArは任意にさらに炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、またはアルキル置換基中の各炭素数が1-4であるモノもしくはジアルキルアミノにより置換されていてもよい]

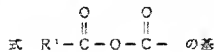
状アルキルであるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]、



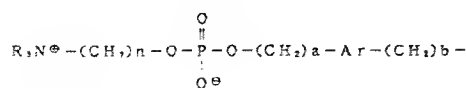
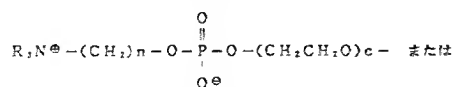
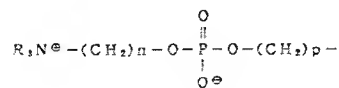
[ここで、Dは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系またはN-置換されたイミド誘導体、例えばスクシンノミド、である]、



[ここで、Eはハロゲン原子、N-置換された窒素-含有ヘテロ芳香族環系、例えばイミダゾール、である]、或いは



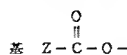
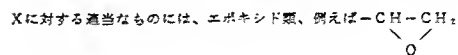
[ここで、R'は



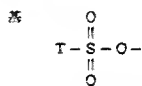
であり、ここで

個の芳香族環または2個の融合芳香族環を含んでいる芳香族基、例えばフェニルまたはナフチル基、であるか、或いはArは任意に別の5、6もしくは7員の芳香族または1-3個の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含有しているヘテロ芳香族環と縮合されていてもよくして任意にさらに炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、またはアルキル置換基中の各炭素数が1-4であるモノもしくはジアルキルアミノにより置換されていてもよい5、6または7員のヘテロ芳香族環を含んでいるヘテロ芳香族環である。

Yが式-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Xの基である時には、好適にはaは1であるかまたはaおよびbの両者が1以上である。



[ここで、Zは任意に1個以上の電子吸引基（例えばハロ、ニトロもしくはシアノ）で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基であるか、またはZは任意に置換されていてもよい芳香族環系、例えばp-ニトロフェニル、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロ芳香族環系、例えばイミダゾール、である]、



[ここで、Tは任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよい炭素数が1-4の直鎖

R、n、a、b、c、およびpは前記で定義されている如くであるか、或いはR'は任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよいアルキル基であるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]

が含まれる。

好適には、上記の芳香族環系は未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノもしくはジアルキルアミノにより置換されている1もしくは2個の融合された芳香族環（例えばフェニルもしくはナフチル基）を含んでいる。

好適には、上記のヘテロ芳香族環系は、特別に要求されない限り、任意に1-3個の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含有している別の5、6もしくは7員の芳香族もしくはヘテロ芳香族環と縮合されていてもよくして未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノもしくはジアルキルアミノにより置換されている5、6、もしくは7員のヘテロ芳香族環を含んでいる。

式(1)の好適な化合物は、2-[12-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ-N,N,N-トリメチルエタナニウムヒドロキソド内塩、2-[14-(1-イミダゾールカルボニルオキシブトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ-N,N,N-トリメチルエタナニウムヒドロキソド内塩および1,2-ビス-O-イミダゾールカルボニル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリン

である。

本発明の方法においては、重合体表面が化合物と式(1)との反応用に十分な遊離ヒドロキシル、カルボキシルまたは第一級および第二級アミノ基を有しているなら段階(a)は省略することができる。

適当な蒸留・還流反応装置を有するそのような重合体の代表例は、ヒドロキシアールキルアクリレート類／メタクリレート類、(ヒドロキシル基)、アクリルおよびメタクリル酸類(カルボキシ基)、アミノアルキルアクリレート類、アミノアルキルメタクリレート類、アミノ基含有置換基を有するポリウレタン類、多糖類、セルロース並びに改質セルロースである。

適当な遊離基ヒドロキシル、カルボキシルまたはアミノ基を有していない他の合成重合体、例えばポリ(メチルメタクリレート)(PMMA)、ポリプロピレン類およびポリエチレン類に関しては、式(1)の化合物を用いる処理の前に表面を活性化させることが必要である。これは、カルボキシル、ヒドロキシルまたは第一級もしくは第二級アミノ基を表面に加える既知の表面露出および誘導化技術、例えばグラフト化、により行われる(重合体の化学反応(Chemical reactions of polymers)、E フェッテス(Pettes)編纂、1964、インターサイエンス・パブリッシャーズ、ロンドン)。

表面と式(1)の化合物の残基との間にスパイサー基を与えることが必要または望ましいこともあり、そして有利である可能性もある。典型的には、そのようなスパイサー基は例えばヒドロキシル、カルボキシルまたは好適にはアミノ基の末端炭素基を有する直鎖アルカン型、例えば $\alpha$ - $\omega$ -ジアミノアルカン型、例えば1,12-ジアミノドデカン、

で平衡化される。平衡段階用の時間は15分間～3時間、経路には30分間～1時間、である。

コーティング反応は、式(1)の化合物の溶液中で適当な濃度、例えば0.01M—2M、好適には0.25M—1M、において実施される。反応時間は典型的には30分間—24時間、好適には8時間—16時間、である。

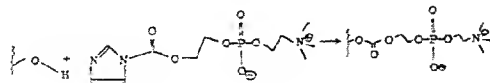
処理後に、物質を例えば水で洗浄して除去された食塩水または他の生理学的に許容可能な緩衝液を使用して洗浄して未処理の化合物および副産物を除去する。コーティングは充分強いため、コーティング重合体を例えばオートクレーブ処理により殺菌することができる。

合成重合体のある種の生物学的用途、例えばソフトコンタクトレンズおよび分岐システム支持重合体、においては、装置または物質を最適な低能水準で機能させるために水の最適水準を重合体の表面および重合体内で探つことが時には必要である。

適宜、物質の水含有量が処理によって影響を受けることもある。処理適度の良好な選択により、選定される水含有量が得られる。

本発明の重合体表面処理は耐性のある物理的および化学的に安定な生成物を与える。

式(1)の化合物がヒドロキシホスホリルコリンのイミダゾール誘導体である時には、ヒドロキシル基を有する表面との反応がカーボネート結合を生じる：



から誘導される。スベイスー基は重合体表面上での活性ヒドロキシル、カルボキシルまたは第一級もしくは第二級アミノ基との反応により加えられ、重合体表面上に通常存在していないならこれらの基を上記の活性化方法により加えることができる。式(1)の化合物を次にスベイスー化合物の残基上で逆轉反応基と反応させる。スベイスー化合物は広く入手することができ、または有機化学技術において既知である一般的方法により製造することができる。スベイスー化合物と〈活性化された〉重合体表面との反応は既知の合成方法により行われる。スベイスー基の残基を以下で〈活性化された〉重合体表面との反応に関して記されている如くして式(1)の化合物と反応させる。

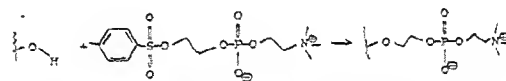
炭酸 (b) の処理方法は適切には水性媒体中で、 $\text{pH} 3-13$  の、例えば  $5-12$  の範囲の中性、微酸性、酸性またはアルカリ性  $\text{pH}$  において実施される。好適には、反応は例えば水酸化ナトリウムの如き塩基の存在下で例えば  $0.2 \text{ M}$  以下の如き低濃度において実施される。最も好適には、使用される媒体の  $\text{pH}$  を例えば炭酸水素ナトリウムの如き緩衝液を用いて  $\text{pH} 8-10$  に、例えば  $8-9$  に、調節および調整するか、または方法中に適当な時もしくは塩基を用いて調節して最適な反応条件を生じる。

温度が処理しようとする物質の化学的構造または物理的性質を損なわない限り、コーティング反応は好適には0℃以上の温度において、例えば周囲温度よりわずかに低い温度からわずかに高い温度において、実施される。好適には、反応は50℃までにおいて、より好適には4℃-40℃において、実施される。

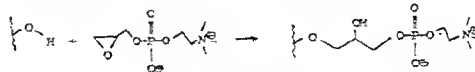
処理方法の前に、物質は好適には処理用溶媒として使用される媒体中

同様に、カルボキシルまたはアミノ基を有する表面との反応はそれぞれニステルまたはカルバメート結合を生じるであろう。

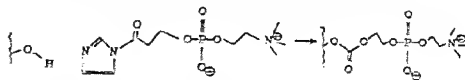
式(1)の化合物がスルホネートエステルホスホリルコリン誘導体である時には、重合体とドロキシル系との反応はエーテル結合を生じる：



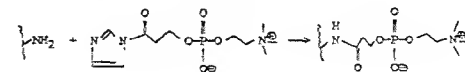
エポキシド官能基を含有している式(1)の化合物はヒドロキシ基を有する表面と反応してヒドロキシエーテル類を与える。



酸イミダゾリドホスホリルコリン誘導体である式(1)の化合物はヒドロキシル基を有する表面と反発してエステル類を与え



そしてアミノ基を有する表面と反応してアミド類を与える。



本発明はさらに、式(I)の化合物の共有結合された残基でコーティングされたまたは誘導化された重合体表面も提供するものである。

本発明はまた、式(I)の化合物の共有結合された残基でコーティングされたまたは誘導化された表面を有する重合体物質も提供するものである。

本発明はさらに、そのような重合体表面を有するかまたはそのような重合体物質を含んでいる重合体物質も提供するものである。

式(I)の化合物は既知の方法から容易に入手可能な試薬を用いて製造することができる。それらはホスホリルコリン誘導体類から製造することができる。

Xがエポキシドである式(I)の化合物は、下記の反応式1に示されている如く、R、nおよびYが前記で定義されている如くである式(II)の不飽和ホスホリルコリン誘導体と例えばm-クロロ過安息香酸の如きエポキシド試薬との反応により製造することができる。

エポキシド化は一般的な反応条件を用いて行うことができる。式(II)の不飽和ホスホリルコリン誘導体類は日本特許出願184093/85中に開示されている方法を用いて製造することができる。

一方、Xがエポキシドである式(I)の化合物は、下記の反応式2に示されている如く、R、nおよびYが前記で定義されている如くである式(III)の塩、例えば塩塩、とハロエポキシド、例えばブロモもしくはクロロエポキシド、例えばエピクロロヒドリンまたはエピブロモヒドリン、との反応により製造することができる。

反応は典型的には、例えばジメチルスルホキシドの如き有機無水非プロトン性溶媒中で、-10〜40℃の温度において、例えば約0℃にお

いて、実施される。式(III)の塩類は既知の方法により製造することができる。

Xが基ZC(O)O-でありそしてZが未置換のまたは置換されたイミダゾリドである式(I)の化合物は、下記の反応式3に示されている如く、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)またはその置換された誘導体を用いるR、nおよびYが前記で定義されている如くである式(IV)の処理により得られる。

式(IV)のヒドロキシホスホリルコリン誘導体を1,1'-カルボニルジイミダゾールまたはその置換された誘導体と、任意に例えばトリエチルアミンの如き第三級有機塩基の存在下で、無水条件下で反応させて、希望するイミダゾールホスホリルコリン誘導体を与えることができる。

過剰の、例えば1.1-5当量の、好適には1.4-2当量の、1,1'-カルボニルジイミダゾールを、任意に1.1-5当量の、好適には1.5-2当量の、第三級有機塩基と共に、使用することができる。反応は一般的には適当な無水非プロトン性溶媒、例えばジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド、中で実施することができる。反応は典型的には0°-50℃において、好適には約21℃において、例えば窒素の如き不活性雰囲気下でそして0.25-6時間、好適には0.5-1時間、にわたり実施される。例えば乾燥アセトンの如き適当な溶媒を用いる反応混合物からの沈殿により、要求される生成物が簡単に分離される。

XがZC(O)O-である式(I)の他の化合物は、一般的条件を用いる式(IV)のヒドロキシホスホリルコリン誘導体と式ZCOOHまたはその反応性誘導体、例えば酸ハライド、酸無水物、またはエステル、との反応により、得られる。

式(IV)のヒドロキシホスホリルコリン誘導体類は、下記の反応式4に略記されている如くしてまたはその直接的な類似法により、製造することもできる。例えばエチレングリコールの如き適当なジオールを例えばシリル化剤、ターシャリーブチルジメチルシリルクロライド(TBDMSCl)の如き保護剤を用いてモノ保護し、そして次に例えばトリエチルアミンの如き無機または有機塩基の存在下で2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホランと結合させる。前記の二反応は簡便には例えばジクロロメタンまたはジエチルエーテルの如き不活性有機溶媒中で実施される。結合反応は典型的には約-20℃の温度においてそして約2時間にわたり実施される。結合された生成物を次に密封容器中で過剰の無水第三級アミン、例えばトリメチルアミンと共に(1.1-5当量を用いて)、不活性溶媒、例えばアセトニトリル中で、40-80℃、例えば約55℃、好適には60-70℃に、1-5日間、好適には2日間、またはより好適には3日にわたり加熱する。保護されたヒドロキシホスホリルコリン誘導体を次に適当な条件を用いて、例えば乾燥テトラヒドロフランおよび乾燥メタノール中で炭化水素ピリジン錯体を用いて典型的には-20〜40℃の、好適には約21℃の、温度において、1-24時間、好適には10-15時間にわたり、保護基を除去する。製造された式(IV)の化合物は、例えば酢酸エチルおよびメタノールの適当な混合物で溶解する適当な担体シリカゲル上での中圧クロマトグラフィーを用いて精製することができる。

シリル保護基の代わりとして、他の既知のアルコール保護基を一般的な方法で使用できる。例えば、ジニルエーテル保護基、例えばエチルビニルエーテル、を使用できる。例えばγ-ブチルエノール酸の如き酸の

存在下での約0℃の温度における約2時間の期間にわたる反応により、出発ジオールをそのような基で保護することができる。このようにして得られた生成物は大きな気圧における蒸留により精製することができる。上記の方法を用いるオキサホスホランとの結合および開環後、保護基除去は例えば希HClの如き酸を用いて約0℃の温度において行うことができる。

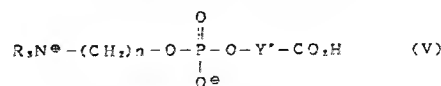
Xが基



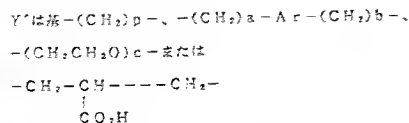
である式(I)の化合物は、スルホニルハライド、例えばクロライド誘導体、を用いる第三級有機塩基、例えばトリエチルアミン、の存在下での式(IV)のヒドロキシホスホリルコリン誘導体の処理により、得られる。下記の反応式5はトルエンスルホニルクロライドを用いるそのような反応を示している。

反応は簡便には無水非プロトン性溶媒、例えばジメチルスルホキシド中で、周囲温度、好適には約21℃において、過剰のスルホニルクロライド(1.1-5当量、好適には1.5-2当量)および過剰の塩基(1.1-5当量、好適には1.5-2当量)を用いて実施される。

Xが活性化された酸誘導体である式(I)の化合物は、式(V)



〔式中、Rおよびnは前記で定義されている如くであり、そして



である]

の適当なカルボキシホスホリルコリン誘導体の反応から得られる。

Xが基  $\text{D}-\text{O}-\text{C}-$  であるエステル類は、例えば、反応式6によりスチンシミドの場合に示されている如く、適当なヘテロ芳香族アルコール、フェノールまたはN-ヒドロキシー誘導体とのカルボジイミド介在結合を介して得られる。XがE C(O)であり、そしてEが置換されたまたは未置換のイミダゾールである化合物は、反応式7に示されている如く、式(V)のカルボキシホスホリルコリン誘導体と1,1'-カルボニルジイミダゾールまたはその置換された誘導体との反応により得られる。XがE C(O)である他の化合物は同様な方式によりまたは酸ハライド(ここではEはハロゲンである)の製造用の一般的方式により得られる。Xが基  $\text{R}'\text{CO}_2\text{CO}-$  である式(I)の化合物は、式(V)のカルボキシホスホリルコリン誘導体とクロホルメートまたはカルボン酸もしくはその反応性誘導体、例えば酸ハライド、エステル、または酸無水物、との反応により得られる。燒酸もしくはホスホン酸またはそれらの誘導体類を使用して適当な混合無水物を与えることができる。これらの反応は全て一般的技術および条件を使用して実施できる。

式(V)のカルボキシホスホリルコリン誘導体類は、適当な塩基の存在下での適当なヒドロキシエステルと2-クロロ-2-オキソ-1,3,

2-ジオキサホスホランとの反応により得られる。次にジオキサホスホランを例えばトリメチルアミンを用いて開環し、そしてエステル基を一般的条件下で加水分解して要求される酸誘導体を与える。この工程は式(IV)の化合物の製造に関して反応式4に示されているのと同様である。ジオキサホスホランとの結合反応およびその後の開環に関する上記の条件が典型的には使用される。

Yがグリセロール残基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{X})\text{CH}_2\text{X}$ 、である式(I)の化合物は、Xに関して希望する基を有する化合物が分離されるような方法でグリセロホスホリルコリンを適当な試薬で処理することにより、得られる。例えば、反応式8に示されている如く、ジメチルスルホキシドの如き適当な非プロトン性溶媒中でのグリセロホスホリルコリンカドミウムクロライド錯体と適当な塩基、例えばトリエチルアミンおよび1,1'-カルボニルジイミダゾールとの反応が1,2-ビスイミダゾール誘導体を与える。

## 反応式1-8

反応式1-3において、Y'は基  $-(\text{CH}_2)_p-$ 、

$-(\text{CH}_2)_a-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_b-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c$ 、または

$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、

W

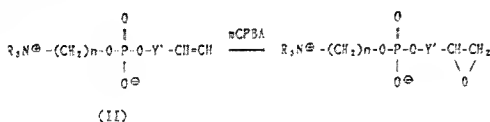
ここで、Wは反応式1および2では  $-\text{CH}-\text{CH}_2-$  であり、そして反応

式3では

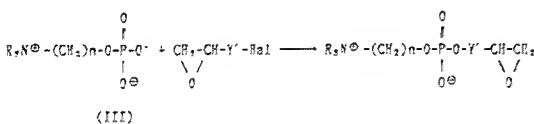


である。

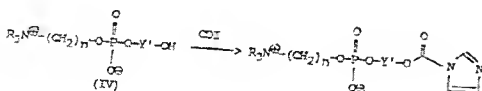
## 反応式1



## 反応式2

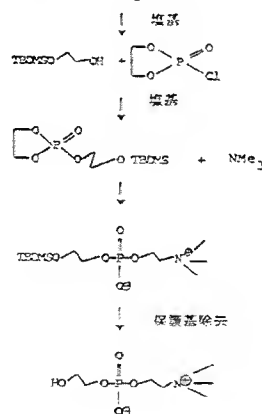


## 反応式3

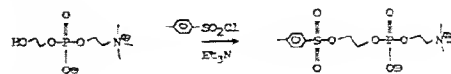


## 反応式4

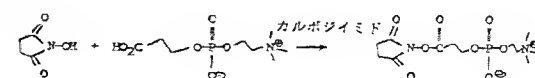
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} + t\text{-ブチルジメチルシリルクロライド}$



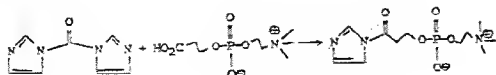
## 反応式5



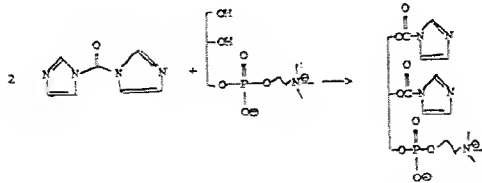
## 反応式6



反応式7



反応式8

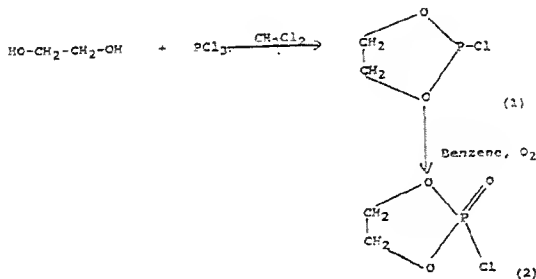


2-[(2-(ヒドロキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-  
-N,N,N'-トリメチルエタニウムヒドロキシド内塩の製造は記載  
されている(バイオマテリアルズ(Biomaterials)、1986、121お  
よびヨーロッパ特許出願157,469)。この技術を同様な化合物を  
製造するために適用することもできる。

本発明を次に下記の実施例により説明するが、それらは保護範囲を何  
ら限定しようとするものではない。

実施例1

表面ヒドロキシメチル基を有するセルロース(クブラファン)基質を  
クロム酸(25 cm<sup>3</sup>の濃硫酸中に溶解されており、そして水で75  
cm<sup>3</sup>に希釈されている1.25 gの二クロム酸ナトリウム)を用いる3  
分間の酸化により活性化させた。基質を洗浄して酸を除去した。1.1



a) 2-クロロ-1,3,2-ジオキサホスホラン(1)

還流コンデンサー、乾燥トラップ、磁気スタラーおよび圧力均等化用  
滴下漏斗が備えられている3箇1リットルフラスコ中に、三塩化燐(2  
20 ml、346.3 g、2.52 mol)の塩化メチレン(500 ml)  
中溶液を入れた。乾燥しそして蒸留したエチレングリコール(13  
9 ml、154.7 g、2.49 mol)を滴下漏斗中に入れ、そして塩化  
水素の発生が過度にならないような速度で滴々添加した。添加の完了時  
に、フラスコを蒸留用に配置しそして溶媒を大気圧において除去した。  
蒸留温度が50℃に達した時に、装置を真空蒸留用に転換させて、2-  
クロロ-1,3,2-ジオキサホスホランを無色の発煙性液体状で与えた、  
沸点57-60℃/2.1 mmHg。

IR (ν cm<sup>-1</sup>, 薄いフィルム) 2980、2905、1470、  
1210、1005、930、813、770。

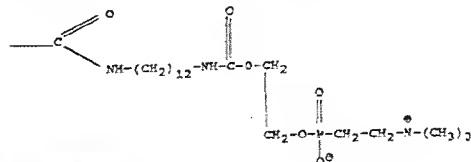
b) 2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(2)

3 箇アダプター、磁気スタラー、コンデンサーおよび気体流入管が備

特表平5-505121 (7)

2-ドデカンジアミン(0.7 g)および1-(3-ジメチルアミノプロピ  
ル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.7 g)を水(10 cm<sup>3</sup>)  
中で微酸性pH (pH 5.5)において活性化させた基質と反応させる  
ことにより、次にスベイス-基をクロム酸により製造されたカルボキシ  
ル基を介して表面に結合させた。

アミノドデシルアミンスベイス-基を有する活性化された表面を2-  
[[2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィ  
ニル]オキシ]-N,N,N'-トリメチルエタニウムヒドロキシド内塩  
(0.3 g)と水(3 ml)中でpH 9.5(炭酸水素ナトリウム)にお  
いて反応させて、式



の基を基質の表面上に与えた。

製造実施例

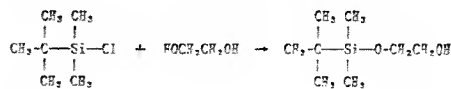
2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホランの合成

えられている1リットルフラスコ中に、ホスホラン(1)(250 g、  
1.98 mol)の乾燥ベンゼン(600 ml)中溶液を入れた。次に攪  
拌されている溶液中に乾燥酸素を6時間にわたり通した。反応温度を調  
節する試みは行わなかった。溶液を回転蒸発より除去し、そして残存液  
体を蒸留して、2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン  
(164 g、1.15 mol)を無色の油状で与えた、沸点95-97  
℃/0.03 mmHg。

IR (ν cm<sup>-1</sup>, 薄いフィルム) 2990、2910、1475、  
1370、1310、1220、1030、930、865、830。

実施例2

2-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)エタノール



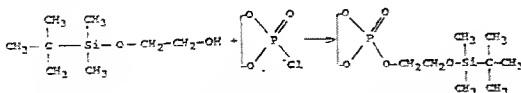
乾燥ジクロロメタン(70 ml)中のターシャリーブチルジメチル  
シリルクロライド(100 g、0.96 M)を、蒸留されたエチレング  
リコール(205.6 g、3.31 M)、乾燥ジクロロメタン(200  
ml)、トリエチルアミン(120 ml、0.86 M)および4-ジメ  
チルアミノピリジン(8 g、0.066 M)の攪拌されている混合物に  
0℃において窒素雰囲気下で滴々添加した。添加後に、混合物を自然に  
周囲温度に暖め、そしてさらに3時間にわたり攪拌した。次に混合物を  
濾過し、そして溶液を炭酸水素ナトリウム溶液、食塩水で希釈し、炭  
酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、そして真空中で蒸発させて、無  
色の油を与えた。

油を蒸留させて標記化合物を無色の油状で与えた(沸点74-76°C @ 2 mmHg)。

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz) (CDCl<sub>3</sub>)、3.6 (4H, s)、

2.4 (1H, s)、0.85 (9H, s) および 0.1 (6H, s) ppm。

2-(2-ターシャリーブチルジメチルシリルオキシエトキシ)-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン



製造した2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(14.2 g, 0.1 M)の乾燥ジクロロメタン(30 ml)中溶液を、2-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)エタノール(17.6 g, 0.1 M)、トリエチルアミン(18.1 ml, 0.13 M)の乾燥ジクロロメタン(30 ml)中の攪拌されている混合物に0°Cにおいて窒素雰囲気下で滴下添加した。混合物を自然に室温温度に暖め、そしてさらに2時間にわたり攪拌した。混合物を濾過し、そして濾液をn-ヘキサンで洗浄した。濾液を真空中で蒸発させ、n-ヘキサンで希釈し、濾過し、そして濾液を真空中で蒸発させて、褐色の油を与えた。

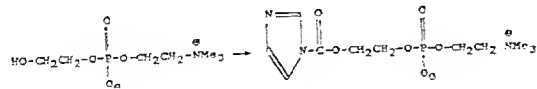
<sup>1</sup>H NMR (60 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.6-3.6 (8H, 複数)、0.9 (9H, s) および 0.1 (6H, s) ppm。

2-[[2-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩

開放した。上澄み液を傾斜させ、そして残液をシリカゲル上にあらかじめ吸着させてあるメタノール(40 ml)中に溶解させ、そしてシリカゲル上で酢酸エチルおよびメタノール混合物を用いるカラムクロマトグラフィーを使用して精製した。標記化合物がほとんど無色のゴム状で得られた。

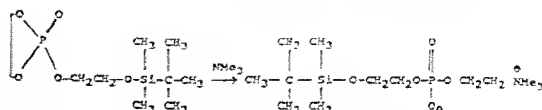
<sup>1</sup>H NMR (60 MHz) (CD<sub>3</sub>OD) 4.6-3.6 (8H, 複数) および 3.2 (9H, s) ppm。

2-[[2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩



2-[[2-(ヒドロキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩(0.55 g, 2.4 ミリモル)に乾燥ジメチルスルホキシド(4 ml)を懸濁し、そして次にトリエチルアミン(0.67 ml, 4.8 ミリモル)で処理し、そして次に1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.78 g, 4.8 ミリモル)で一部分ずつ処理した。混合物を室温温度において1時間攪拌し、そして次に乾燥している濾し攪拌されているアセトン(150 ml)中に滴下した。1時間後に、無色の固体を濾過により集め、アセトンで洗浄し、そして真空中で乾燥した。

IR, ν<sub>max</sub> (ヌジュール) 1763。

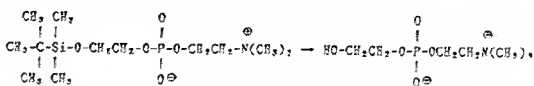


乾燥アセトニトリル(50 ml)中の2-(2-ターシャリーブチルジメチルシリルオキシエトキシ)-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(28 g, 0.1 M)を圧力瓶の中で液化されたトリメチルアミン(27 ml, 0.3 M)に加えた。容器を密封して3日間にわたり70°Cに暖めた。混合物を自然に冷却し、そして周囲温度において2日間貯蔵した。次に粗製反応生成物を乾燥メタノール(30 ml)中に溶解させ、そして真空中で蒸発させて標記化合物を与えた。

<sup>1</sup>H NMR (60 MHz) (CD<sub>3</sub>OD) 4.5-3.5 (8H, 複数)、

3.15 (9H, s)、0.9 (9H, s) および 0.05 (6H, s) ppm。

2-[[2-(ヒドロキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩



保護されたヒドロキシホスホリルコリン誘導体(約0.1 M)を乾燥テトラヒドロフラン(60 ml)および乾燥メタノール(20 ml)中に溶解させ、そして希化水素-ピリジン錯体(3.2 ml)を用いて0°Cにおいて窒素雰囲気下で処理した。混合物を周囲温度において一夜攪拌し、次に乾燥アセトン(200 ml)中に注ぎ、そしてそのまま1時

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz) (D<sub>2</sub>O) δ 8.38 (1H, s)、

7.66 (1H, s)、7.11 (1H, s)、4.69 (2H, m)、

4.31 (4H, m)、3.61 (2H, m) および 3.2 (9H, s) ppm。

M.S. (FAB+ve イオン) m-ニトロベンジルアルコールマトリックス 322 (M+H) 228。

### 実施例3

2-[[4-(1-イミダゾールカルボニルオキシブトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩

標記化合物を実施例2に記載されている方法と同様な方法で、1,4-ブタンジオールから出発して製造した。すなわち、同じ反応順序で、1,4-ブタンジオールを2-[[4-(ヒドロキシブトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩(これは<sup>1</sup>H NMR (60 MHz) (CD<sub>3</sub>OD) 4.4-3.4 (8H, 複数)、3.15 (9H, s) および 1.9-1.4 (4H, 複数) ppm, M.S. (FAB+ve イオン) m-ニトロベンジルアルコール中) 256 (M+H<sup>+</sup>)、184 を有していた)に転化させ、それを上記の如く1,1'-カルボニルジイミダゾールで処理して、2-[[4-(1-イミダゾールカルボニルオキシブトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩を与えた。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz) (D<sub>2</sub>O) δ 8.32 (1H, s)、

7.61 (1H, s)、7.01 (1H, s)、4.51 (2H, t)、

4.31 (2H, m)、4.00 (2H, q)、3.69 (2H, m)、

3.23 (9H, s) および 2.0-1.7 (4H, m) ppm。



MS (FAB+ve イオン m- ニトロベンジルアルコール)  
350 (MH<sup>+</sup>) 238, 166。

#### 実施例 4

2-ビス-O-イミダゾールカルボニル-sn-グリセロ-3-ホ  
スホリルコリン

標記化合物が上記の方法と同様な方法でジメチルスルホキシド中のグリセロホスホリルコリンカドミウムクロライド結晶と 1,1'-カルボニルジイミダゾールの反応から得られた。反応混合物の酢酸エチルからの沈殿により、化合物が単離された。化合物は <sup>1</sup>H NMR (60 MHz) D<sub>2</sub>O 8.3 (2H, m), 8.55 (2H, m), 7.0 (2H, s), 4.3-4.4 (2H, m), 4.4-3.9 (5H, 複数), 3.55 (2H, m) および 3.1 (9H, s) ppm を有していた。

#### 実施例 5: コンタクトレンズ処理

多数の架橋結合された 4-ヒドロキシエチルメタクリレート-コ-メ  
タクリル酸共重合体コンタクトレンズを 2-[(2-(1-イミダゾール  
カルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-N,N-  
N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩で処理した。

レンズを最初に炭酸水素ナトリウム緩衝液中で pH 9.0 において 1  
時間にわたり洗浄した (10 ml/レンズ)。次にそれらを試料室中で  
デンレイ・スピリックス 5 ローラーミキサー上で炭酸水素ナトリウム  
で緩衝された 2-[(2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)  
ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウム  
ヒドロキシド内塩溶液 (160 mg/ml) (1.04 ml/レンズ)  
中で 16 時間にわたりこがせた。次にレンズをホウ酸塩で緩衝された

食塩水 (pH 7.1) 中で 5 時間にわたり洗浄した (20 ml/レンズ)  
。緩衝液を 1 時間毎に新しい溶液と交換し、最後にレンズを再び平衡さ  
せ、そしてホウ酸塩で緩衝された食塩水中に pH 7.1 において貯蔵し  
た (1.7 ml/レンズ)。

レンズを分光計方法により蛋白質沈着水準に関して並びに屈力および  
反射指数技術の両者により測定されたそれらの平衡水含有量に関して試  
験した。これらの試験は一般的なオートクレーブ技術による殺菌 (12  
1°C、20 分間) の前後にレンズ上で行われた。

蛋白質沈着試験は下記のようにして実施された。

処理されたレンズをそれぞれ既知濃度の牛血清アルブミンおよび機弱  
リゾチームを含んでいる既知容量の蛋白質溶液の中に浸漬させた。溶液  
を次に 34°C において 24 時間にわたり培養した。次にレンズをホウ酸  
塩で緩衝された食塩水ですすぎ、支持具の中に挟み、そして石英窗外縁  
分光計セル中でホウ酸塩で緩衝された食塩水中に浸漬させた。未処理の  
レンズの 280 nm における吸収を処理されたものと比較することによ  
り、レンズ上の蛋白質の水準が測定された。目盛り曲線の使用により、  
単位面積のレンズ当たりで吸着された蛋白質の質量および未処理のレン  
ズに対する蛋白質沈着における減少を計算することができた。

レンズの平衡水含有量は比重計により測定された。処理されたレンズ  
および未処理レンズをホウ酸塩で緩衝された食塩水から取り出し、軽く  
吸い取って表面水分を除去し、そして次に重量測定した。次にレンズを  
真空中で 80°C において 24 時間乾燥し、そして再び重量測定した。湿  
潤重量から乾燥重量を引き、これを乾燥重量により割り、そして 100  
を掛けることにより、平衡水含有量が百分率として計算された。

この方法により処理されたレンズは未処理のレンズに比べて蛋白質沈  
着における 96% の減少を示した。

	蛋白質	平衡水
	μg cm <sup>-2</sup>	%減少
処理された	64	96
未処理	1600	0
		含有量(%)
		70
		70

#### 実施例 6: 診断装置表面処理

診断装置の部品を最初にブラズマパルプラ食機中で 2-メチル-2-  
プロパノールで処理して、ヒドロキシル官能基を有する重合体表面を与  
えた。この改質された表面を 2-[(2-(1-イミダゾールカルボニル  
オキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-N,N,N-トリメ  
チルエタナミニウムヒドロキシド内塩で処理した。

この部品を最初に炭酸水素ナトリウム緩衝液中で pH 9.0 において  
洗浄し、そして次に 2-[(2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエ  
トキシ)ヒドロキシホスフィニル)オキシ]-N,N,N-トリメチルエタ  
ナミニウムヒドロキシド内塩 (50 mg/ml) の炭酸水素ナトリウム  
緩衝液中で 1 時間にわたりすすいだ。この部品を取り出し、そして  
蒸留水中で洗浄した。

この部品を走査電子顕微鏡により血小板活性化に関して試験した。処  
理された表面は血小板活性化を示さなかった。

#### 要 約

a) 適宜、処理しようとする表面を活性化させ、そして必要ならその上  
にスベイスー基を与え、そして b) 表面を式 (I) [式中、Y' は任意  
にアリール基、ポリ(エチレングリコール)またはグリセロール基を含有  
していてもよいアルキレン基であり、R は同一もしくは異なっているこ  
とができ、そしてそれぞれが直鎖もしくは分枝鎖状の C<sub>1-4</sub> アルキル基  
であり、n は 1-4 であり、そして X は重合体の官能基と反応する基で  
ある] の化合物で処理する段階を含んでなる適当な合成重合体の処理方  
法。このようにして製造された重合体表面および物質並びに該表面およ  
び物質を含有している成型品。

補正書の写し(要訳文)提出書(特許法第184条の8)

平成4年9月4日

特許庁長官 来 生 澄 殿

1. 特許出願の表示

PCT/GB91/00338

2. 発明の名称

合成重合体の接眼、血液および生適合性の改良方法

3. 特許出願人

住 所 イギリス国アクスブリッジ ユービー8 3ビーキュー・  
キングストンレイン・ブルネルサイエンスパーク(番地なし)

名 称 バイオコンパティブルズ・リミテッド

4. 代理人 〒107

住 所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自転車会館

氏 名 (6073)井理士 小 田 島 平 吉

電 話 3585-2256

5. 補正書の提出年月日

1992年5月22日

6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し(要訳文)

1通



キシまたはハロゲンにより置換されていてもよいアルキル基である  
か、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香  
族環系である]

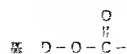
の化合物で処理する

段階を含んでなる適当な合成重合体の処理方法を提供するものである。

好適には、Rはメチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルである。  
好適には全てのR基は同一であり、そして最も好適には全てのR基  
はメチルである。

Yが式-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>Xの基である時には、好適には  
Arは任意にさらに炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハ  
ロゲン、ニトロ、アミノ、またはアルキル置換基中の各炭素数が1-4  
であるモノもしくはジアルキルアミノにより置換されていてもよい1  
個の芳香族環または2個の縮合芳香族環を含んでいる芳香族基、例えば  
フェニルまたは

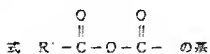
ヘテロ芳香族環系である]、



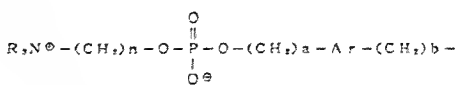
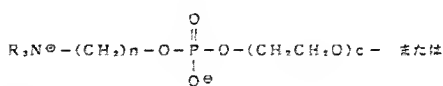
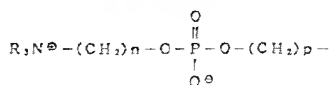
[ここで、Dは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳  
香族環系またはN-置換されたイミド誘導体である]、



[ここで、Eはハロゲン原子、N-置換された窒素-含有ヘテロ芳香  
族環系である]、或いは

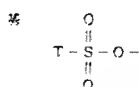


[ここで、R'は基

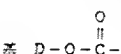


であり、ここで

R、n、a、b、c、およびpは前記で定義されている如くである  
か、或いはR'は任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコ



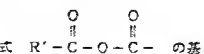
[ここで、Tは任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ  
またはハロゲンにより置換されていてもよい炭素数が1-4の直鎖  
状アルキルであるか、または任意に置換されていてもよい芳香族も  
しくはヘテロ芳香族環系である]、



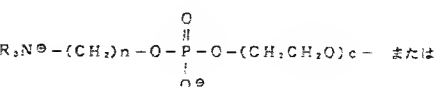
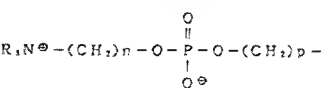
[ここで、Dは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳  
香族環系またはN-置換されたイミド誘導体、例えばスクシニイミ  
ド、である]、

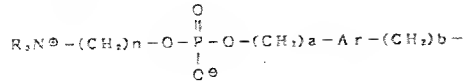


[ここで、Eはハロゲン原子、N-置換された窒素-含有ヘテロ芳香  
族環系、例えばイミダゾール、である]、或いは



[ここで、R'は





であり、ここで

R、n、a、b、c、およびpは前記で定義されている如くであるか、或いはR'は任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよいアルキル基であるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]

が含まれる。

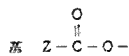
好適には、上記の芳香族環系は未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノーもしくはジアルキルアミノにより置換されている1もしくは2個の置換された芳香族環（例えばフェニルもしくはナフチル基）を含んでいる。

好適には、上記のヘテロ芳香族環系は、特別に要求されない限り、任意に1-3個の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含有している別の5、6もしくは7員の芳香族もしくはヘテロ芳香族環と縮合されていてもよくそして未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノーもしくはジアルキルアミノにより置換されている5、6、もしくは7員のヘテロ芳香族基を含んでいる。

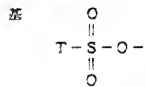
式(1)の好適な化合物は、2-[[2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリ

メチルエタナミニウムヒドロキシド内塩、2-[[4-(1-イミダゾールカルボニルオキシプロキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミニウムヒドロキシド内塩および1,2-ビス-O-イミダゾールカルボニル-s-n-グリセロール-3-ホスホリルコリンである。

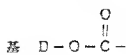
本発明の方法においては、重合体表面が化合物と式(1)との反応用に充分な遊離ヒドロキシル、カルボキシルまたは第一級および第二級アミノ基を有しているなら段階(a)は省略することができる。



[ここで、Zは任意に1個以上の電子吸引基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基であるか、またはZは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]、



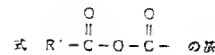
[ここで、Tは任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよい炭素数が1-4の直鎖状アルキルであるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]、



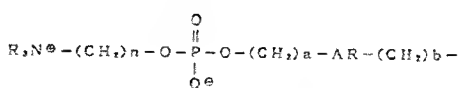
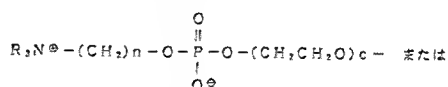
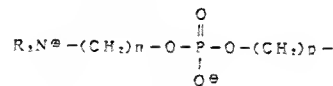
[ここで、Dは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系またはN-置換されたイミド誘導体である]、



[ここで、Eはハロゲン原子、N-置換された窒素-含有ヘテロ芳香族環系である]、或いは



[ここで、R'は基



であり、ここで

R、n、a、b、c、およびpは前記で定義されている如くであるか、またはR'は任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよいアルキル基であるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である]

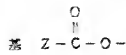
の化合物で処理する

段階を含んでなる、合成重合体の処理方法。

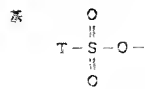
2. 式(1)の化合物において全ての基Rが同一である、請求の範囲1に記載の方法。

3. 式(1)の化合物において全ての基Rがメチルである、請求の範囲2に記載の方法。

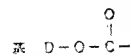
4. 式(1)の化合物においてXがエポキシド類、



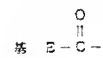
〔ここで、Zは任意に1個以上の電子吸引基で置換されていてもよいC<sub>1-4</sub>直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基であるか、またはZは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である〕、



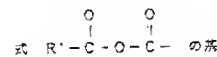
〔ここで、Tは任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよい炭素数が1-4の直鎖状アルキルであるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である〕、



〔ここで、Dは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系またはN-置換されたイミド誘導体である〕、



〔ここで、Eはハロゲン原子、N-置換された窒素-含有ヘテロ芳香族環系である〕、或いは



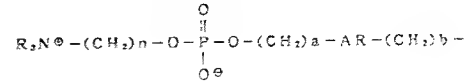
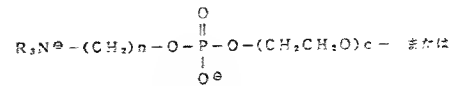
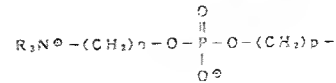
〔ここで、R'は基

アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノーもしくはジアルキルアミノにより置換されている1もしくは2個の結合された芳香族環を含んでおり、そして前記のヘテロ芳香族環系が任意に1-3個の酸素、窒素もしくは硫黄原子を含有している別の5、6もしくは7員の芳香族もしくはヘテロ芳香族環と結合されていてもよくそして未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノまたはアルキル置換基中の炭素数が1-4のモノーもしくはジアルキルアミノにより置換されている5、6、もしくは7員のヘテロ芳香族環を含んでいる、前記の請求の範囲のいずれかに記載の方法。

7. 式(1)の化合物が2-[[2-(1-イミダゾールカルボニルオキシエトキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタニウムヒドロキンド内塩、2-[[4-(1-イミダゾールカルボニルオキシプロキシ)ヒドロキシホスフィニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタニウムヒドロキンド内塩および1,2-ビス- $\text{O}$ -イミダゾールカルボニル-s-n-グリセロ-3-ホスホリルコリンである、請求の範囲1に記載の方法。

8. 重合体がヒドロキシルアルキルアクリレートもしくはメタクリレート、アクリルもしくはメタクリル酸、アミノアルキルアクリレートもしくはアミノアルキルメタクリレートの重合体であるか、またはポリウレタンもしくは多糖類であり、そして重合体の表面が活性化またはスベイサーの供与なしで式(1)の化合物で処理されている、前記の請求の範囲のいずれかに記載の方法。

9. 請求の範囲1-8のいずれかで定義されている如き式(1)の化合物の共有結合された残基でコーティングされたまたは誘導化された表面



であり、ここで

R、n、a、b、c、およびpは前記で定義されている如くであるか、またはR'は任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよいアルキル基であるか、または任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である〕

である、請求の範囲1-3のいずれかに記載の方法。

5. 式(1)の化合物においてXが基 $\text{CH}_2=\text{CH}-$



基ZC(O)O-〔ここで、Zはp-ニトロフェニルまたはイミダゾールである〕、基DOC(O)-〔ここで、DはN-スクシニミドである〕、または基EC(O)-〔ここで、Eはイミダゾールである〕である、請求の範囲4に記載の方法。

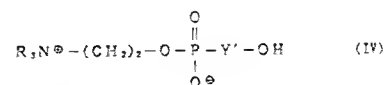
6. 式(1)の化合物において上記の芳香族環系が未置換であるかまたは炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、

を有する重合体物質。

10. 請求の範囲1-8のいずれかで定義されている如き式(1)の化合物の共有結合された残基でコーティングされたまたは誘導化された重合体表面。

11. 請求の範囲9に記載の重合体物質または請求の範囲10に記載の表面を含んでいる成型品。

12. 式(IV)



〔式中、

Rは同一もしくは異なってもよく、そしてそれぞれが直鎖もしくは分枝鎖状のC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、そして

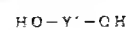
Y'は-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-または-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>c</sub>-であり、ここで

Arはバラーもしくはメタジ置換されたアリールまたはヘテロアリールであり、そして

aおよびbは同一もしくは異なっており、そしてそれぞれが0-5であり、そしてa+bは1-10であり、そして

cは1-20である〕

の化合物の製造方法において、該方法が式：



〔式中、

Y'は前記で定義されている如くである〕

平成4年9月4日

特許庁長官 麻 生 渡 殿

1. 特許出願の表示

PCT/G391/00338

2. 発明の名称

合成重合体の接眼、血液および生適合性の改良方法

3. 特許出願人

住所 イギリス国アクスブリッジ ユービー8 3ビーキュー・  
キングストンレイン・ブルネルサイエンスパーク (番地なし)

名称 バイオコンパティブルズ・リミテッド

4. 代理人

住所 東京都港区赤坂1丁目9番15号

日本自転車会館

氏名 (6078) 弁理士 小田 良 平 吉

電話 3585-2256

5. 補正書の提出年月日

1992年6月17日

6. 添付書類の目録

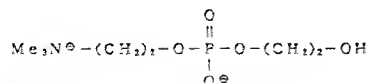
(1) 補正書の写し (翻訳文)

1通



のジオールをモノ保護し、保護されたジオールを無機または有機塩基の存在下で2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホランと結合させ、結合させた生成物を式NR<sub>3</sub> [ここで基Rは前記で定義されている如くである] の無水第三級アミンと反応させ、そしてこのようにして得られた保護されたヒドロキシホスホリルコリン誘導体から保護基を除去して式 (IV) の化合物を与えることを含んでいるような方法。

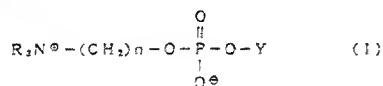
13.



を製造するための、請求の範囲12に記載の方法。

処理しようとする表面を活性化させ、そして必要ならその上にスペイサー基を与え、そして

b) 表面を式 (I) :



[式中、

Yは-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>X、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>X、

-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>c</sub>Xまたは-CH<sub>2</sub>-CH(X)-CH<sub>2</sub>-X

であり、ここで

基Rは同一もしくは異なっていることができ、そしてそれぞれが直鎖もしくは分枝鎖状のC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、

nは1-4であり、

pは1-30、好適には1-22、例えば1-6、であり、

Arはパラもしくはメタ置換されたアリールまたはヘテロアリール基であり、

aおよびbは同一もしくは異なっており、そしてそれぞれが0-5であつて且つa+bは1-10であり、

cは1-20、好適には1-8、であり、そして

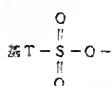
Xは重合体上の官能基と反応する基であり、

但し条件として、Yが-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Xまたは-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>c</sub>X

でありそしてcが1である時には、Xはエポキシド基、

基Z-C-O- (ここでZは任意に1個以上の電子吸引基で置換さ

れていてもよいC<sub>1-4</sub>直鎖もしくは分枝鎖状アルキルであるか、またはZは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはヘテロ芳香族環系である)、

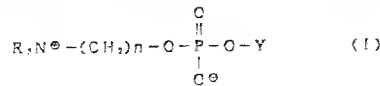


[ここでTは任意に炭素数が1-4のアルキルもしくはアルコキシまたはハロゲンにより置換されていてもよい炭素数が1-4の直鎖アルキル或いは任意に置換されていてもよい芳香族もしくはである]である]

の化合物で処理する

## 請求の範囲

1. a) 濃度、処理しようとする表面を活性化させ、そして必要ならその上にスベイスー基を与え、そして
- b) 表面を式(1) :



〔式中、  
Yは $-(\text{CH}_2)_p\text{X}$ 、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_b\text{X}$ 、  
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{X}$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{X})-\text{CH}_2$ 、  
Xは

であり、ここで

Rは同一もしくは異なっていることができ、そしてそれぞれが直鎖もしくは分枝鎖状の $\text{C}_{1-4}$ アルキル基であり、

nは1-4であり、

pは1-30であり、

Arはバラもしくはメタージ置換されたアリアルまたはヘテロアリアル基であり、

aおよびbは同一もしくは異なっており、そしてそれぞれが0-5であり、且つ、a+bは1-10であり、

cは1-20、好適には1-8、であり、そして

Xは重合体上の官能基と反応する基であり、

但し条件として、Yが $-(\text{CH}_2)_p\text{X}$ または $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c\text{X}$ でありそしてcが1である時には、Xは

エポキシド基である]

の化合物で処理する

段階を含んでなる、合成重合体の処理方法。

## 国際調査報告 PCT/GB 91/00338

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC Class. A 61 L 32/00, C 07 F 9/09, C 07 F 9/6506	
II. FIELD SEARCHED	
Classification System: A 61 L, C 07 F	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category	Document
X	EP, A, 0157469 (BIOCOMPATIBLES) 9 October 1985 see claims; examples; page 4, line 21 - page 5, line 21; page 9, line 9 - page 10, line 9
Y	cited in the application
Y	EP, A, 0332129 (HOECHST-ROUSSEL) 13 September 1989 see claims
X	Biomaterials, volume 7, March 1986, Butterworth & Co., Ltd., Houndmills, GB A. A. Durrani et al.: "Biomembranes as models for polymer surfaces", pages 121-125 see the whole article cited in the application
IV. CERTIFICATION	
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of the International Search Report
13th June 1991	02.06.91
International Searching Authority	Signature of Authority
EUROPEAN PATENT OFFICE	E. TORIBIO

Form PCT/ISA (2000) and Annex (1988)

## International Application No. PCT/GB 91/00338

II. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)	
Category	Document
A	DE, A, 3109141 (FRANZHOFER-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN FORSCHUNG) 23 September 1982

Form PCT/ISA (2000) and Annex (1988)

国際調査報告

GB 910338  
SA 45436

This entry lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office (EPO) file as of 22/07/89. The European Patent Office is not liable for those particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
EP-A- 0157469	09-10-85	WO-A- 8503295 JP-A- 61500918 US-A- 4917369 US-A- 4721800	01-09-85 08-05-86 26-06-90 26-01-88
EP-A- 0332129	13-09-89	US-A- 4888328 AU-A- 3113489 JP-A- 2004793	19-12-88 14-09-89 09-01-90
DE-A- 3109341	23-09-82	None	

EP-A- 0157469

For more details about the above, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

第1頁の続き

⑩発明者	ストラトフォード, ピーター・ウィリアム	イギリス国アクスブリッジ ユービー 8 トンレイン・ブルネルサイエンスパーク コンパティブルズリミテッド	3 ビーキュー・キングス (番地なし) ・バイオ
⑩発明者	ドライバー, マイケル・ジョン	イギリス国アクスブリッジ ユービー 3 トンレイン・ブルネルサイエンスパーク コンパティブルズリミテッド	3 ビーキュー・キングス (番地なし) ・バイオ
⑩発明者	ジョーンズ, スチーブン・アリスター	イギリス国アクスブリッジ ユービー 3 トンレイン・ブルネルサイエンスパーク コンパティブルズリミテッド	3 ビーキュー・キングス (番地なし) ・バイオ